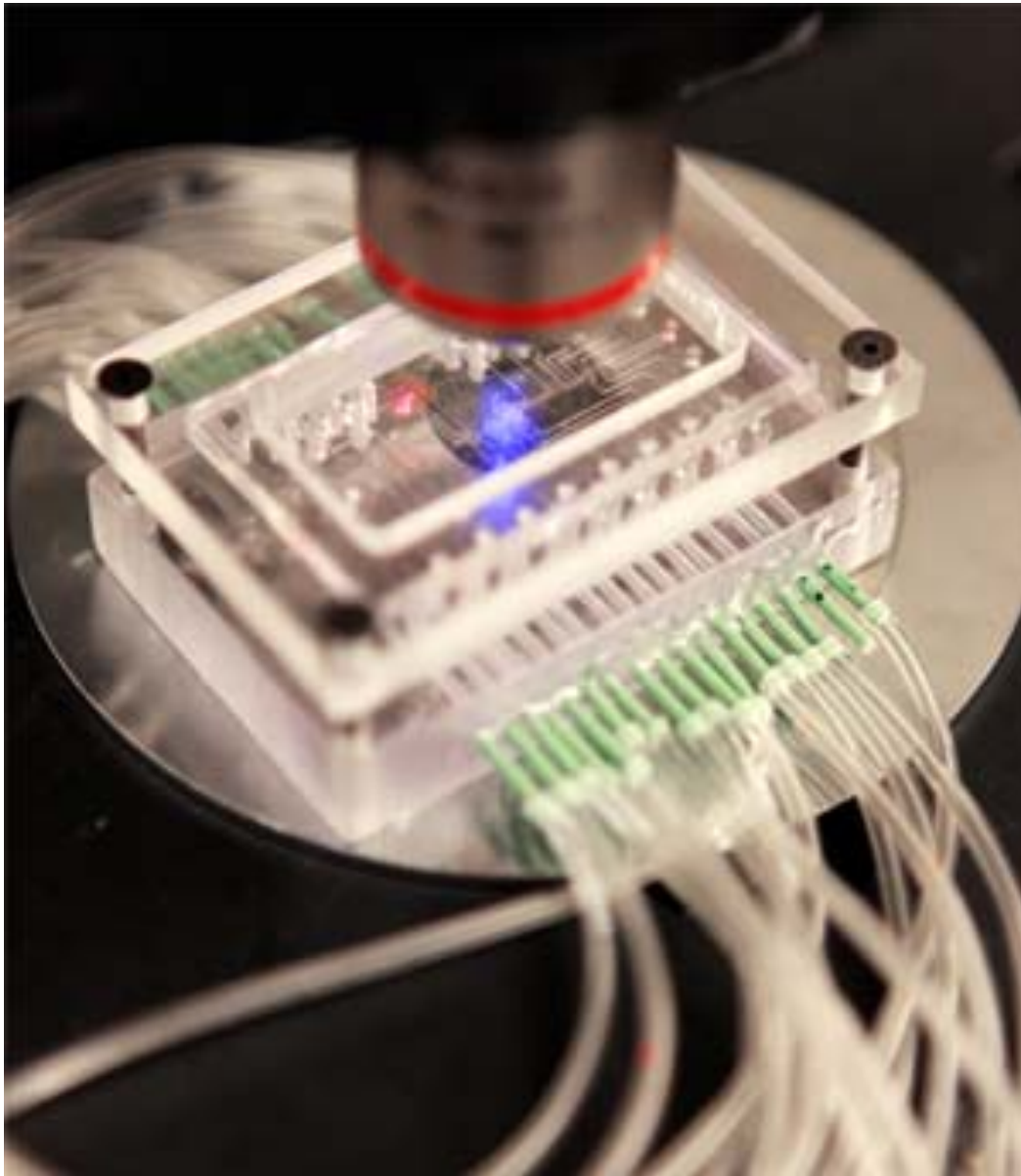


Αλέξανδρος Αγγελόπουλος
Α.Μ. 02110054
Εμβιομηχανική και Βιοϊατρική Τεχνολογία



New horizons in BioMEMS/ μ TAS fabrication



Εισαγωγή

Τα BioMEMS είναι ένας κλάδος του biomedical engineering που υπήρχε εδώ και πολλά χρόνια στα μυαλά των οραματιστών. Παρόλ' αυτά η εμφάνισή τους έγινε εφικτή αφού εξελίχθηκαν οι τεχνολογίες που έκαναν ικανή την κατασκευή τους. Αυτό γιατί οι κλασικές εργαλειομηχανές δεν είναι ικανές να καταργαστούν τεμάχια με την ακρίβεια που απαιτούν αυτές οι συσκευές. Έτσι τα MEMS και κατ' επέκταση τα bioMEMS έγινε δυνατό να κατασκευαστούν μόνο όταν οι εφευρέτες αυτών δανείστηκαν μεθόδους fabrication από την κατασκευή των μικρο-επεξεργασιών. Μάλιστα το πρώτο επιστημονικό paper με αντικείμενο τα BioMEMS έκανε την εμφάνισή του το 1967 με τίτλο First cellular micropattern; shadowevaporated Pd islands for cell attachment.

Οι κατηγορίες των BioMEMS είναι πολλές και μάλιστα η ονομασία είναι αρκετά αποπροσανατολιστική. Αυτό γιατί αν μεταφράσουμε τη λέξη κατά γράμμα βλέπουμε ότι αναφέρεται σε ηλεκτρομηχανολογικά συστήματα προορισμένα για επεξεργασία βιολογικού σκοπού. Όμως αν δούμε το φάσμα των εφαρμογών και τις λειτουργίες που αυτά επιτελούν θα δούμε ότι υπάρχει μεγάλη σύγχυση. Έτσι υπάρχουν συσκευές που είναι καθαρά οπτικές ή βιολογικές, που μέσα τους επιτελείται ροή κάποιου ρευστού ή συνδυασμός των παραπάνω. Η ουσία βρίσκεται στο ότι αποτελούν συσκευές ικανές να λειτουργήσουν στην μικροκλίμακα και οι οποίες έχουν ως αντικείμενο βιολογικές ή ιατρικές εφαρμογές.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η κατασκευή των BioMEMS ξεκίνησε με χρήση της φωτολιθογραφίας και της χάραξης. Για διάφορους λόγους που αναφέρονται στην συνέχεια αυτής της μελέτης δεν έμεινε εκεί. Έχουν εξελιχθεί και πολλές άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούν μάλιστα νέα υλικά τα οποία προσαρμόζονται πολύ καλά σε βιολογικές εφαρμογές (biocompatible).

micro Total Analysis Systems

Όλες οι κατασκευαστικές μέθοδοι αναλύονται και κρίνονται υπό το πρίσμα των μTAS. Οι συγκεκριμένες συσκευές προορίζονται για την αντικατάσταση διαδικασιών που χωρίς αυτές γίνονται σε εργαστήρια. Αυτός είναι ο λόγος που πολλές φορές καλούνται και lab on a chip devices ή LOC.

Η χρήση των LOC καθίσταται επιτακτική στην περίπτωση εφαρμογών όπου το βιο-υλικό που χρησιμοποιείται είναι πολύ ακριβό. Μάλιστα οι συγκεκριμένες συσκευές είναι ικανές να διαχειρίζονται ρευστά μερικών μL . Έτσι το δείγμα που απαιτείται για την ανάλυση μπορεί να είναι πολύ μικρότερο από την αντίστοιχη διαδικασία σε πιπέτες. Εκτός αυτού η ανάλυση γίνεται πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους. Αυτό συμβαίνει γιατί το περιβάλλον μέσα στο οποίο διακινείται το υλικό είναι πλήρως ελεγχόμενο και λόγω

των μικρών αποστάσεων τα φαινόμενα διάχυσης είναι ελάχιστα. Επίσης λόγω των μικρών όγκων ρευστού αποτελούν και πιο ασφαλείς διαδικασίες στην περίπτωση χημικών ή ραδιενεργών διαδικασιών. Τέλος λόγω της compact κατασκευής της συσκευής είναι εύκολη η παράλληλη χρήση πολλών όμοιων συσκευών για ακόμα πιο γρήγορη άντληση αποτελεσμάτων μέσω παράλληλης επεξεργασίας.

Σημαντικό παράγοντα στην λειτουργία αυτών των συστημάτων διαδραματίζουν τα microfluidics. Οι μικροροές ακολουθούν διαφορετική συμπεριφορά από αυτήν της κλασικής Ρευστομηχανικής. Συγκεκριμένα ο αριθμός Reynolds γίνεται πολύ μικρός και έτσι το ιξώδες κυριαρχεί σε σχέση με τις δυνάμεις αδράνειας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι διατμητικές τάσεις να είναι πολύ υψηλές και η ανάδευση δύο ρευστών να μην γίνεται όπως θα περιμέναμε.

Fabrication

Photolithography

Η φωτολιθογραφία είναι η πρώτη τεχνική που άρχισε να χρησιμοποιείται στην κατασκευή των bioMEMS. Συνίσταται στην επιλεκτική έκθεση, μέσω χρήσης ειδικών масκών, ενός πολυμερούς υλικού (photoresist) σε UV ακτινοβολία. Συνήθως η φωτο-αντίσταση απλώνεται πάνω σε ένα υπόστρωμα από κάποιο άλλο υλικό που στη συνέχεια μέσω μια άλλης τεχνικής, που ονομάζεται χάραξη, δέχεται και εκείνο την επιθυμητή διαμόρφωση. Η φωτο-αντίσταση μπορεί να είναι θετική ή αρνητική ανάλογα με τον τρόπο που αντιδρά στην έκθεση της σε UV ακτινοβολία. Συγκεκριμένα θετική φωτο-αντίσταση καλείται εκείνη που διαλύεται όταν εκτίθεται στην ακτινοβολία ενώ η αρνητική έχει ακριβώς την αντίθετη συμπεριφορά.

Με συνδυασμό πολλών βημάτων φωτολιθογραφίας μπορούμε να φτάσουμε σε αρκετά σύνθετες δομές με μία τεχνική η οποία είναι πολύ αξιόπιστη και ιδιαίτερα ακριβής. Όμως προϋποθέτει την ύπαρξη συγκεκριμένων συνθηκών κατεργασίας καθώς ακόμα και λίγη σκόνη μπορεί να καταστρέψει το αποτέλεσμα. Έτσι χρησιμοποιούνται τα λεγόμενα clean rooms και πολύ εξειδικευμένο προσωπικό. Το γεγονός αυτό έχει ως άμεση συνέπεια την ραγδαία αύξηση του κόστους, κάτι που είναι δυνατόν να αντιμετωπισθεί ως ένα βαθμό αλλά χωρίς αυτό να σημαίνει ότι θα αλλάξει ιδιαίτερα το αποτέλεσμα.

Οι μάσκες που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι της νοοτροπίας μαύρο ή άσπρο. Με άλλα λόγια είτε θα αφήνουν την UV ακτινοβολία να περνάει είτε όχι. Συνεπώς το αποτέλεσμα είναι να μπορεί να γίνεται αποτύπωση 2D χαρακτηριστικών σε ορισμένο βάθος επεξεργασίας. Βέβαια έχουν αναπτυχθεί και επεκτάσεις της μεθόδου που καθιστούν δυνατή την δημιουργία διαμορφώσεων με διαφορετικό βάθος (grayscale lithography), αλλά αυτές οι

τεχνικές ανεβάζουν εκθετικά το κόστος μιας ήδη ακριβής μεθόδου. Εκτός αυτού υπάρχει η δυνατότητα διαδοχικών κατεργασιών σε στρώματα έτσι ώστε να καταλήξουμε σε μια 3D δομή. Όμως και αυτή η προσέγγιση παρουσιάζει πολλούς περιορισμούς ως προς το τι μπορούμε να φτιάξουμε (γεωμετρίες) και απαιτεί πολύ περισσότερο χρόνο.

Ένα ακόμη πρόβλημα που παρουσιάζεται είναι ότι αν θέλουμε να κατασκευάσουμε το chip μας κατευθείαν μέσω της φωτολιθογραφίας υπάρχει ένας περιορισμός σε σχέση με το βάθος που μπορεί να έχει το πολυμερές υλικό πάνω από το υπόστρωμα. Συγκεκριμένα σε βάθη πάνω από 20μm η διαδικασία γίνεται πολύ πιο δύσκολα. Για να αντιμετωπισθεί αυτό το εμπόδιο έπρεπε κανείς να ανατρέξει στην χάραξη για να μπορέσει να δημιουργήσει πιο βαθιά κανάλια. Αυτή η τακτική όμως με τη σειρά της οδηγεί σε περιορισμούς σε σχέση με τα υλικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και αυξάνει πολύ το κόστος.

Συμπερασματικά η φωτολιθογραφία ως λύση του chip fabrication είναι μια μέθοδος πολύ ακριβής. Όμως θέτει πολλούς περιορισμούς σε σχέση με τις γεωμετρίες που μπορούμε να φτιάξουμε και είναι υπερβολικά ακριβή μέθοδος. Έτσι όπως θα δούμε στη συνέχεια με τα χρόνια αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν διάφορες άλλοι μέθοδοι κατασκευής.

Micromachining

Η γεωμετρία που δημιουργείται πάνω στην φωτο-αντίσταση μπορεί να μεταφερθεί πάνω στο υπόστρωμα μέσω διάφορων τεχνικών που ανήκουν στην κατηγορία του Micromachining. Η πιο γνωστή τεχνική είναι αυτή της χάραξης η οποία είναι τόσο παλιά όσο και η φωτολιθογραφία. Αφού τελειώσουν τα στάδια της φωτολιθογραφίας χρησιμοποιούνται κάποια χημικά τα οποία καταστρέφουν το υπόστρωμα στα σημεία που έχει επιδράσει η φωτολιθογραφία. Είναι πολύ σημαντικό για να περνά στο υπόστρωμα η σωστή γεωμετρία το χρησιμοποιούμενο χημικό να μην αντιδρά με την φωτο-αντίσταση. Οι κατηγορίες στις οποίες χωρίζεται οι χάραξη έχουν σχέση με τη φάση του διαλύματος που χρησιμοποιείται. Έτσι υπάρχει wet etching και dry etching ανάλογα με το αν χρησιμοποιείται υγρό μίγμα ή κάποιο αέριο. Επίσης υπάρχει η δυνατότητα η μετάδοση της γεωμετρίας στο υπόστρωμα να γίνεται σε μια συγκεκριμένη κατεύθυνση δίνοντας μία ακόμη κατηγοριοποίηση σε isotropic και anisotropic etching. Εκτός από την χάραξη μέσω μιας τεχνικής που καλείται deposition είναι δυνατή η επιλεκτική δημιουργία μιας λεπτής στρώσης από κάποιο υλικό στα σημεία που έχει επιδράσει η φωτο-αντίσταση. Για παράδειγμα η εισαγωγή πλακέτας πυριτίου, στην οποία έχουν γίνει πρώτα τα στάδια της φωτολιθογραφίας, σε φούρνο υψηλών θερμοκρασιών έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία στρώσης νιτρίδιων πυριτίου στα σημεία που δεν καλύπτονται από την φωτο-αντίσταση.

Είναι πραγματικά αξιοσημείωτο το πόσες πολλές διαφορετικές γεωμετρίες μπορεί να δημιουργηθούν μέσω των προαναφερθέντων micromachining τεχνικών. Όμως τα υλικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι πολύ λίγα και περιορίζονται κυρίως στο πυρίτιο, στα οξείδια και στα νιτρίδιά του. Επίσης το κόστος κατασκευής μίας μόνο πλακέτας μπορεί να

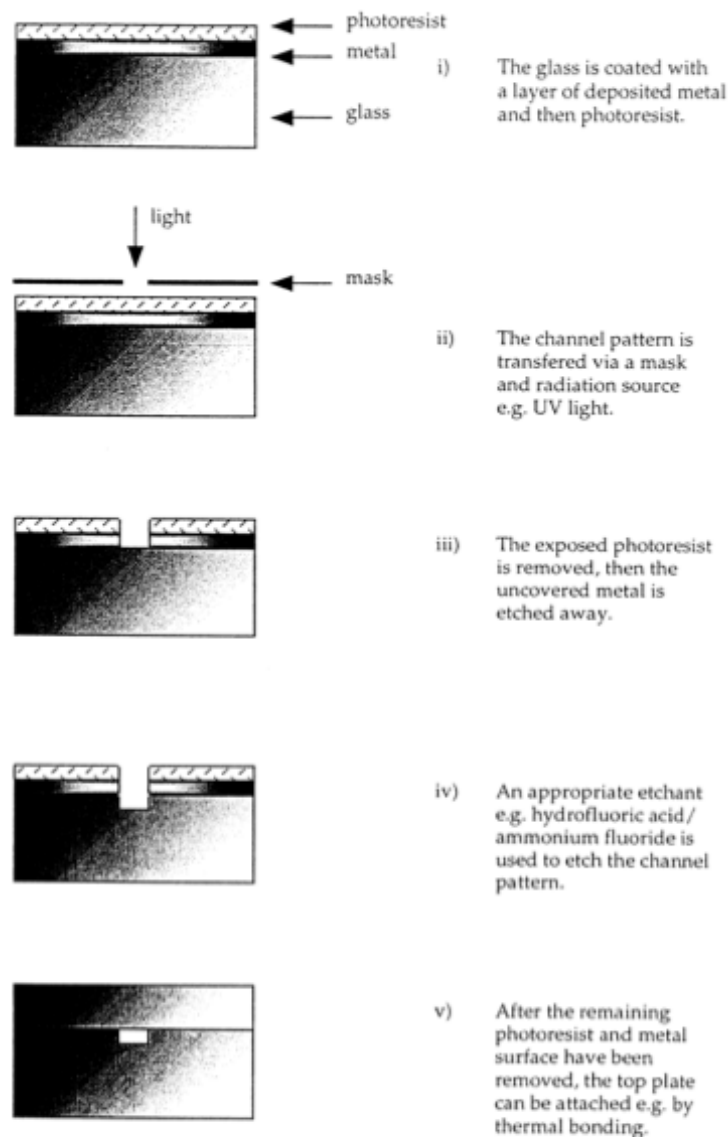


Fig. 1. The generic process for chip manufacturing by photolithography and wet etching.

αγγίζει τα \$100.000 ανάλογα με την πολυπλοκότητα της γεωμετρίας, γεγονός που καθιστά απαγορευτική την χρήση αυτών των τεχνικών στα πλαίσια ερευνητικών project. Βέβαια στην περίπτωση μαζικής παραγωγής αυτό το κόστος πέφτει σημαντικά. Τέλος, εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι οι παραπάνω τεχνικές γίνονται από ειδικευμένα άτομα που γνωρίζουν εξαιρετικά καλά τις απαιτήσεις των κατεργασιών.

Μια σχετικά πιο απλή λύση για την δημιουργία των chip που μας απασχολούν είναι να χρησιμοποιηθεί ένα CO₂ laser το οποίο είναι ικανό να κόβει το υλικό μας δημιουργώντας τα κανάλια του chip. Η συγκεκριμένη κατεργασία ανάλογα με το υλικό που χρησιμοποιείται έχει ως αποτέλεσμα την έκλυση τοξικών αερίων που φυσικά με κάποιο τρόπο θα πρέπει να απορρίπτονται. Επίσης το λιώσιμο του υλικού δεν είναι δυνατόν να γίνεται σημειακά στο επιθυμητό εύρος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζονται και περιοχές που δεν θα θέλαμε. Έτσι η ακρίβεια αυτής της μεθόδου είναι σαφώς μικρότερη από των προηγούμενων. Εκτός αυτού δεν υπάρχει δυνατότητα για δημιουργία 3D χαρακτηριστικών. Παρ' όλα αυτά αποτελεί την λύση που έχουν δώσει πολλές εταιρίες που δραστηριοποιούνται στον τομέα των microfluidics για να κατασκευάσουν συσκευές ιατρικής διάγνωσης χαμηλού κόστους.

Η τεχνική αφαίρεσης υλικού με laser είναι η μία επιλογή. Η άλλη επιλογή θα ήταν η δημιουργία στερεού υλικού στα σημεία που το laser χτυπά. Μία τέτοια τεχνική είναι γνωστή με την ονομασία Direct laser writing η οποία στηρίζεται στον πολυμερισμό μιας φωτο-αντίστασης μέσω της έκθεσής της στις ακτίνες του laser. Το μήκος κύματος του laser επιλέγεται έτσι ώστε να συμπίπτει με το διαφανές φάσμα της φωτο-αντίστασης και είναι δυνατό να επιτευχθούν εξαιρετικά υψηλές ακρίβειες στην έκθεση συγκεκριμένης περιοχής της φωτο-αντίστασης. Αφού τελειώσει αυτή η διαδικασία και εκτεθούν τα επιθυμητά σημεία με κατάλληλο διάλυμα απομακρύνεται η φωτο-αντίσταση στην οποία δεν έγινε έκθεση. Δυστυχώς η τιμή αυτών των συστημάτων κυμαίνεται σε μερικές εκατοντάδες χιλιάδες ευρώ. Είναι ικανά να κατασκευάσουν 3D κατασκευές υψηλής πολυπλοκότητας αλλά στην περίπτωση μας τόσο μεγάλη ακρίβεια καθίσταται πλεονάζουσα.

Micromolding

Οι τεχνικές για microfabrication που έχουν αναφερθεί ως τώρα αν και εξαιρετικά ακριβείς (photolithography, etching) είναι πολύ περιοριστικές ως προς τα υλικά που μπορούν να διαχειριστούν. Ειδικά στην περίπτωση μας που τα υλικά επιθυμούμε να είναι βιοσυμβατά αυτός ο παράγοντας διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην διαδικασία του fabrication που τελικά επιλέγεται. Η χύτευση για την παραγωγή προϊόντων αποτελεί μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους ειδικά για τα πολυμερή υλικά. Επίσης για ορισμένα πολυμερή οι κλασικές μέθοδοι micromachining δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν με αποτέλεσμα η κοινότητα να έχει στραφεί σε μεθόδους micromolding οι οποίες εκτός από πολύ καλά αποτελέσματα εξασφαλίζουν και γρήγορη κατασκευή πολλών συσκευών μετά την κατασκευή του καλούπιού.

Τα πολυμερή ουσιαστικά αποτελούνε σύνθεση μονομερών στοιχείων. Έτσι μπορούμε είτε πρώτα να συνθέσουμε το υλικό, να το λιώσουμε και να το χυτεύσουμε είτε να κάνουμε τη σύνθεσή του κατευθείαν μέσα στο καλούπι. Τα πολυμερή κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την δύναμη μεταξύ των μονομερών σε τρεις βασικές κατηγορίες:

- Thermoset polymers τα οποία είναι σκληρά πολυμερή και συνήθως κατασκευάζονται με injection molding.
- Elastomeric polymers που εύκολα μπορούν να παραμορφωθούν. Κατασκευάζονται με soft lithography.
- Thermoplastic polymers που κατασκευάζονται συνήθως με hot embossing.

Το injection molding είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται ευρέως στην κατασκευή προϊόντων από πολυμερή υλικά (plastic gears, toys κλπ.). Φυσικά το καλούπι πρέπει να κατασκευαστεί από μια μέθοδο μεγάλης ακρίβειας. Έτσι συνήθως μέσω photolithography και etching κατασκευάζεται το καλούπι με τις γεωμετρίες που θέλουμε να αντιγράψουμε. Αντίστοιχα στην μέθοδο hot embossing το υλικό θερμαίνεται αρκετά και πρεσάρεται πάνω στην επιφάνεια που έχουν χαραχθεί οι γεωμετρίες. Αυτή η μέθοδος είναι πολύ πιο φθηνή από το injection molding αλλά υστερεί σε ακρίβεια και ικανότητα απόδοσης 3D

χαρακτηριστικών. Βέβαια η ικανότητα δημιουργίας 3D διαμορφώσεων και στο injection molding εξαρτάται από την κατασκευή του καλουπιού. Φαινόμενα όπως θερμική επέκταση μπορούν να χαλάσουν σημαντικά τις γεωμετρίες και απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτικός σχεδιασμός του καλουπιού.

Οι δύο παραπάνω μέθοδοι έχουν το μειονέκτημα της χαμηλής ακρίβειας λόγω των υψηλών θερμοκρασιακών διαφορών και διακυμάνσεων που παρουσιάζονται. Έτσι μια άλλη στρατηγική όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα είναι ο πολυμερισμός να γίνεται μέσα στο καλούπι υπό συγκεκριμένες συνθήκες όταν το διάλυμα των μονομερών (monomers) συναντά τον initiator (ή cross-linker). Το πιο διαδεδομένο πολυμερές που χρησιμοποιείται υπό αυτό το πρίσμα είναι το ελαστομερές poly(dimethylsiloxane) ή PDMS που αναπτύχθηκε από τον George Whitesides και το Harvard και είχε τεράστια επίδραση στην κατασκευή των BioMEMS.

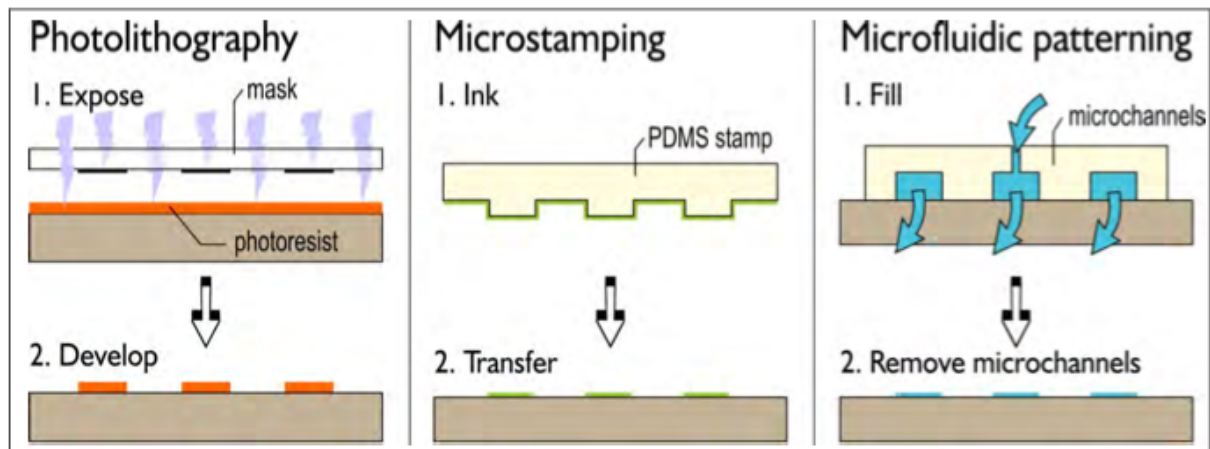
Softlithography and PDMS

Στην softlithography περιέχονται διάφορες τεχνικές micromolding που έχουν αναπτυχθεί ειδικά για το PDMS. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι πρώτα πρέπει να έχουμε ένα καλούπι κατασκευασμένο από κάποια άλλη τεχνική fabrication. Ο λόγος η συγκεκριμένη τεχνική έγινε διάσημη εντός της κοινότητας των ερευνητών των MEMS ήταν το γεγονός ότι η διαδικασία κατασκευής είναι πάρα πολύ απλή. Έτσι δεν απαιτείται ιδιαίτερη εξειδίκευση σε αυτήν, δεν προϋποθέτει την χρήση clean room ούτε πολύ ακριβό εξοπλισμό. Τέλος σαν υλικό το PDMS είναι φθηνό και έχει κάποιες εξαιρετικά χρήσιμες ιδιότητες ως προς συγκεκριμένες ιατρικές εφαρμογές που το πυρίτιο και το γυαλί δεν ταιριάζουν. Η διαδικασία είναι απλή. Το μίγμα των μονομερών εισάγεται μαζί με τον initiator στο καλούπι όπου με μια θερμοκρασία της τάξης των 60 βαθμών κελσίου και μετά από περίπου 4 ώρες γίνεται η στερεοποίηση του υλικού. Έτσι σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μεθόδους micromolding το γεγονός ότι η αντίδραση ξεκινά σε τόσο χαμηλές θερμοκρασίες και ότι υπάρχει τόσο εύρος χρόνου μέχρι την στερεοποίηση η αντιγραφή των γεωμετριών του καλουπιού γίνεται με τεράστια ακρίβεια.

Ως υλικό το PDMS έχει κάποια χαρακτηριστικά που βοηθάνε το design των μTAS αλλά και κάποια μειονεκτήματα. Αρχικά είναι ένα υλικό οπτικά διαφανές γεγονός που διευκολύνει την άντληση κατάλληλου σήματος από κάποιο οπτικό κύκλωμα για βαθμονόμηση και παροχή ενός ακριβούς αποτελέσματος. Έπειτα το πιο σημαντικό είναι ότι αποτελεί βιοσυμβατό υλικό. Το μόνο θέμα που μπορεί να παρατηρηθεί είναι στην περίπτωση που έρχεται απευθείας σε επαφή με κύτταρα. Αυτό γιατί τα μονομερή που πιθανόν να μην έχουν πολυμεριστεί μπορούν να είναι τοξικά και να καταστρέφουν τελικά τα κύτταρα. Το συγκεκριμένο πρόβλημα λύνεται με μια μέθοδο αποστείρωσης ιατρικού εξοπλισμού που λέγεται “autoclaving” και συνίσταται στην έκθεση για 2-4 ώρες σε θερμοκρασίες μεταξύ 120 και 150 βαθμών κελσίου υπό την επίδραση υψηλών πιέσεων. Μεγάλο πρόβλημα παρουσιάζεται επίσης και στην διαπερατότητα του υλικού σε υγρά και

αέρια. Σε καμιά περίπτωση δεν θα θέλαμε το δείγμα που περνά μέσα από τα κανάλια του chip να παγιδεύεται στην εσωτερική δομή.

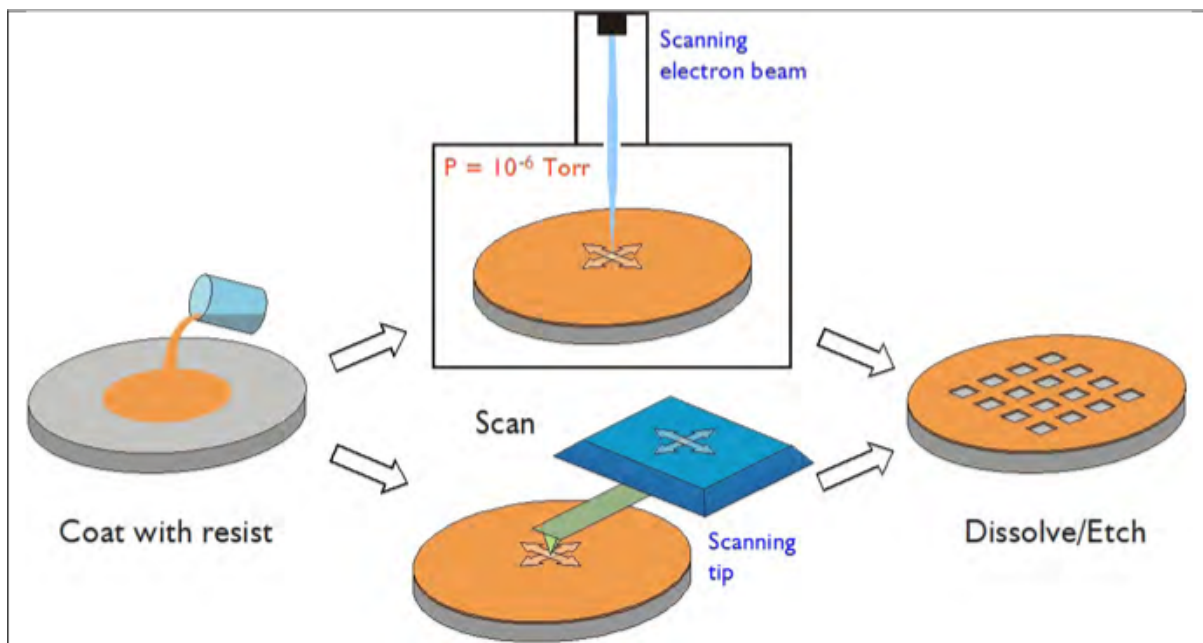
Χρήση του PDMS γίνεται σε μεθόδους όπως αρχικά είναι η microstamping. Εδώ χρησιμοποιείται ένα καλούπι συνήθως από PDMS (ή hydrogels) το οποίο φέρει τα χαρακτηριστικά που θέλουμε να αντιγράψουμε. Πάνω σε αυτό το καλούπι βάζουμε το υλικό που επιθυμούμε να περάσουμε στο υπόστρωμα και πιέζουμε το καλούπι (stamp) πάνω στο υπόστρωμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στα σημεία που υπάρχει επαφή με το υπόστρωμα να περνάει το υλικό. Έτσι σε αντίθεση με την φωτολιθογραφία που είναι μέθοδος αφαίρεσης υλικού εδώ προστίθεται υλικό στο υπόστρωμα. Ως διαδικασία είναι πολύ εύκολη και το μόνο δύσκολο κομμάτι είναι η κατασκευή του καλουπιού που πρέπει να γίνει με κάποια άλλη μέθοδο microfabrication. Παρουσιάζει προβλήματα ως προς την ακρίβειά της καθώς τα μόρια του υλικού μπορεί να διαχυθούν πλευρικά διευρύνοντας έτσι τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά που θέλουμε να περάσουμε στο υπόστρωμα. Επίσης σε περίπτωση χειροκίνητης εφαρμογής της διαδικασίας, περισσότερη δύναμη από αυτή που χρειάζεται οδηγεί σε αλλοίωση των χαρακτηριστικών. Στη συνέχεια υπάρχει η περίπτωση να περάσουν μονομερή από το καλούπι στην δομή μας γεγονός που όπως ήδη έχει αναφερθεί είναι ανεπιθύμητο ως προς την βιοσυμβατότητα του αποτελέσματος. Συμπερασματικά η μέθοδος microstamping είναι χειρότερη από την φωτολιθογραφία ως προς την ακρίβεια αλλά δίνει τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουμε μεγάλη γκάμα από υλικά και είναι σαφώς φθηνότερη μέθοδος.



Παραλλαγή της παραπάνω μεθόδου αποτελεί η λεγόμενη μέθοδος microfluidic patterning. Σε αυτήν αφού έρθει σε επαφή η στάμπα με το υπόστρωμα εισάγεται το υλικό που θέλουμε σε ρευστή μορφή στα κανάλια που δημιουργούνται και μετά με την πάροδο του χρόνου στερεοποιείται ή απλά μεταφέρει κάποια ουσία στο υπόστρωμα. Έτσι σε αντίθεση με την microstamping το υλικό μεταφέρεται στο υπόστρωμα στις περιοχές που δεν έρχεται σε επαφή με το PDMS.

Electron Beam and Scanning Probe lithography

Η electron beam lithography είναι μια μέθοδος που κάνει χρήση ενός electron gun από ένα scanning electron microscope για να ρίξει μια συγκεντρωμένη δέσμη ηλεκτρονίων πάνω στο υλικό. Το υλικό αυτό είναι συνήθως ένα λεπτό στρώμα από PMMA το οποίο είναι μια θετική αντίσταση. Οι ακρίβειες που θα μπορούσαμε να φτάσουμε με αυτή τη μέθοδο είναι τεράστιες αλλά δυστυχώς τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται χαλάνε την ακρίβεια της μεθόδου που κυμαίνεται σε 10-100 nm. Η scanning probe lithography είναι μια παρόμοια μέθοδος μόνο που σε αυτή τη διάταξη χρησιμοποιείται μία μυτερή άκρη (μέρος του scanning probe microscope) η οποία στα σημεία που δέχεται σήμα ότι πρέπει να υπάρξει αφαίρεση υλικού εκτελεί μία απλή διαδικασία για να εκτελέσει την κοπή (χημικής, ηλεκτρικής ή μηχανικής φύσεως).



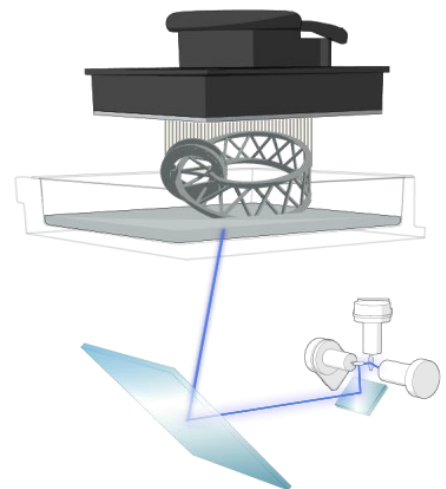
Η αντίσταση και στις δύο αυτές μεθόδους βρίσκεται πάνω σε ένα υπόστρωμα. Για να περάσουν οι διαμορφώσεις στο υπόστρωμα πρέπει φυσικά να γίνει χάραξη η οποία με την σειρά της θέτει περιορισμούς στα υλικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ανάλογα με το βάθος που θέλουμε να χαράξουμε ίσως να “χαλάει” την ακρίβεια της αρχικής μεθόδου. Τέλος αυτές οι μέθοδοι είναι ικανές για την απόδοση μόνο 2D γεωμετριών.

3D Printing

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια έκρηξη στην χρήση των 3D printers οι οποίοι γίνονται ολοένα και πιο φθηνοί ενώ παράλληλα μπορούν να παράγουν τεμάχια υψηλής ακρίβειας. Έτσι ανακύπτει το ερώτημα αν θα μπορούσαν οι τεχνολογίες που διέπουν το 3D

printing να χρησιμοποιηθούν και για την κατασκευή ιατρικών συσκευών και στην περίπτωση μας LOC συστημάτων. Οι 3D printers κατασκευάζουν το σχέδιο που τους δίνεται σπάζοντάς το αρχικά σε στρώσεις. Στη συνέχεια ανάλογα με την τεχνολογία που χρησιμοποιούν εναποθέτουν υλικό σε κάθε στρώση (2D) για κάθε επίπεδο z. Το αποτέλεσμα είναι ένα 3D αντικείμενο, πανομοιότυπο του σχεδίου. Ένα από τα μεγάλα τους πλεονεκτήματα είναι ότι είναι ικανοί να κατασκευάσουν ολόκληρο το device σε μία κατεργασία. Έτσι εξασφαλίζεται η συνεργασία των διάφορων υποσυστημάτων και έχουμε μια compact κατασκευή έτοιμη για χρήση. Στην περίπτωση των LOC/μTAS αυτό σημαίνει ότι το chip μπορεί να κατασκευαστεί μαζί με το περίβλημα του device με ειδικές εσοχές για την εισαγωγή των οποιονδήποτε άλλων υποσυστημάτων χρειάζεται να εισαχθούν για να μπορέσει να γίνει λειτουργική η συσκευή. Οι μέθοδοι κατασκευής που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι οι ακόλουθες:

- Fused deposition modeling. Στην συγκεκριμένη μέθοδο γίνεται θέρμανση και εναπόθεση πολυμερούς υλικού από μια κεφαλή στον χώρο επεξεργασίας του εκτυπωτή. Έτσι σταδιακά και με επεξεργασία φυσικά σε layers δημιουργείται το τεμάχιο. Τα υλικά που κυκλοφορούν για αυτή τη μέθοδο (ABS, PC, PLA) δεν είναι βιοσυμβατά αν και υπάρχουν κάποιες βελτιωμένες παραλλαγές αυτών που λύνουν αυτό το πρόβλημα. Το πορώδες του δημιουργούμενου τεμαχίου είναι επίσης προβληματικό. Συνεπώς αν και πολύ ακριβής μέθοδος δεν αποτελεί την ιδανική λύση για το πρόβλημά μας.
- Granular materials binding. Μία ακόμη μέθοδος που ενώνει σωματίδια του υλικού που βρίσκεται απλωμένο στην τράπεζα επεξεργασίας.
- Stereolithography. Η συγκεκριμένη μέθοδος θυμίζει πολύ την μέθοδο του softlithography όπου το πολυμερές διαμορφώνεται μέσα στο καλούπι. Η διαφορά είναι ότι εδώ το υλικό είναι ένα φωτοπολυμερές όπου με την επίδραση ενός UV laser αντιδρά και εκεί που το laser χτυπά γίνεται πολυμερισμός και στερεοποίηση. Τα μηχανήματα αυτά ως τώρα ήταν πολύ ακριβά (\$100.000-\$500.000) όμως τα τελευταία χρόνια έχουν δημιουργηθεί εταιρίες που έχουν κατασκευάσει πολύ φθηνά μηχανήματα υψηλής ακρίβειας.



Από τις παραπάνω μεθόδους πιο κατάλληλη κρίθηκε η stereolithography και ο printer της Formlabs (Form1). Αυτό γιατί το υλικό που χρησιμοποιεί είναι βιοσυμβατό και η εταιρία αυτή δίνει ιδιαίτερη προσοχή στην ποιότητα και στην ανάπτυξη των υλικών της. Η επικοινωνία μαζί τους μας βεβαίωσε ακόμη ότι το υλικό θα έχει την ελάχιστη απορρόφηση ρευστού. Το μόνο πρόβλημα που μπορεί να υπάρξει είναι να μείνουν πάνω στην επιφάνεια του τεμαχίου μονομερή ικανά να καταστρέψουν το δείγμα στο οποίο θα γίνεται η ανάλυση. Έτσι πιθανόν να πρέπει να βρεθεί κάποια άλλη μέθοδος αφαίρεσης αυτών των μονομερών. Το εν λόγω μηχάνημα έχει resolution στον άξονα z 25μm (layer thickness) ενώ η ελάχιστη

διαμόρφωση υλικού που μπορεί να κάνει είναι στα 300μm. Ο όγκος της περιοχής διαμόρφωσης είναι 12.5cm x 12.5cm x 16.5cm.

Στη συνέχεια της έρευνας θα γίνει ο σχεδιασμός και η κατασκευή ολοκληρωμένης συσκευής με τον 3D printer. Πάνω σε αυτήν θα τοποθετηθούν όλα τα περιφερειακά υποσυστήματα (micro-pumps, display system κλπ) και ο λειτουργικός έλεγχος αυτής.

Βιβλιογραφία

- Introduction to BioMEMS, Albert Folch, Taylor & Francis Books, Inc.
- Εμβιομηχανική - Βιοϊατρική Τεχνολογία, Σημειώσεις μαθήματος
- Micro Total Analysis Systems. 1. Introduction, Theory and Technology, Darwin R. Reyes, Dimitri Iossifidis, Pierre-Alain Auroux, and Andreas Manz*
- Fabrication techniques and materials commonly used for the production of micro reactors and micro total analysis systems, Tom McCreedy
- "How Stereolithography Works" Thre3D
- Vincent; Earls, Alan R. (February 2011). "Origins: A 3D Vision Spawns Stratasys, Inc. Today's Machining World's new feature "Origins" tells us the stories of how successful technologies, companies and people got their start. This month we interview a pioneer of rapid prototyping technology, Scott Crump, the founder and CEO of Stratasys Inc". Today's Machining World (Oak Forest, Illinois, USA: Screw Machine World Inc) 7 (1): 24-25.